

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

改訂版

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年5月13日 (13.05.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/040302 A1

(51) 国際特許分類: G01N 33/50, 33/15, 33/566, A01K 67/027, A61K 31/44, 45/00, 38/17, 48/00, A61P 29/00, 35/00, 37/02, 37/06, C07K 16/18, C12N 15/00

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 石原産業株式会社 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒550-0002 大阪府 大阪市 西区江戸堀 1 丁目 3 番 1 5 号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013937

(22) 国際出願日: 2003年10月30日 (30.10.2003)

(72) 発明者; および

(25) 国際出願の言語: 日本語

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 木梨 達雄 (KI-NASHI, Tatsuo) [JP/JP]; 〒634-0073 奈良県 橿原市 縄手 町 1 8 9 番地の 3 Nara (JP). 四釜 洋 (SHIKAMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀県 草津市 西沢川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP).

(30) 優先権データ:  
特願 2002-316892  
2002年10月30日 (30.10.2002) JP

[続葉有]

(54) Title: REGULATION OF INTERACTION BETWEEN RAPL AND Rap1

(54) 発明の名称: R A P L ・ R a p 1 相互作用制御

## Identification of Rap1-binding protein, p30

		RBD		CC
登録 入 用 部 位 (特開2004-040302)	p30 Nore-1	1	M A S P A I G Q R P Y P L L D P B P P R Y L Q S L G G T E P P P A R P R C I P T A L I P A A G A S E D R G O R R S	
	p30 Nore-1	61	G R R D P E P T P R D C R H A R P V R P O L Q P R L R L R P G S H R P R D V R S I F E Q P Q D P R V L A E R G E O H R F	
	p30 Nore-1	121	.....M T V D S S M S S G Y C S L D E B L E D C F F T A K T T F F R N V E L A L R G O P G W C D L C G R E V L R Q A L R C A N C K F T C H S E C R S L I Q L D C R Q K G O P A L D R R S P G S	
	p30 Nore-1	181	A Q S K H L S K N V C K P V E E T Q R P P T L Q E I K Q K I D S Y N T R E K N C L G M K L S E D O T Y T O P I K V H L K T L T P T L N C N V C K A V E E T Q H P P T I Q E I K Q K I D S Y N S R E K H C L G M K L S E D O T Y T O P I K V H L K	
	p30 Nore-1	241	L R R P V T V P A G I R P Q S I Y D A I K E V N L A A T T D E R T S F Y L P L D A I K Q L H I S S T T T V S E V I Q Q L L R R P V T V P A G S G P S F S M D A I K E V N P A A T T D E R T S F Y L P L D A I K Q L H I S S T T T V S E V I Q Q L	
	p30 Nore-1	301	L K K F M V V D N P Q K F A L F K R I H K D G Q V L F Q K L S I A D R P L Y L R L L A G P D T E V L S F V L K E N E T O L K K F M V V D N P Q K F A L F K R I H K D G Q V L F Q K L S I A D Y P L Y L R L L A G P D T D V L S F V L K E N E T O	
	p30 Nore-1	361	B V E W D A F S I P E L Q N F L T I L K E E B Q D K I Q Q V Q K K Y D K F R Q K L E B A L R E S Q Q K P Q B V E W D A F S I P E L Q N F L T I L K E E B Q D K I H Q L Q K K Y N K F R Q K L E B A L R E S Q Q K P Q	

(57) Abstract: It is considered that the disruption of the function of Rap1 as an integrin adhesion regulatory molecule would closely relate to the pathological conditions of immune diseases such as inflammation, allergy, autoimmune disease, cancer immunity and transplantation immunity. Thus, it is expected that the clarification of the integrin adhesion regulatory mechanism by Rap1 contributes to the understanding of the pathological conditions of these immune diseases and the development of therapies therefor. p30 is identified as a molecule relating to the integrin adhesion regulation by Rap1. It is found out that p30 binds to Rap1 and thus controls its function. Use of this finding makes it possible to develop an inhibitor of the binding of p30 to Rap1, develop remedies for inflammation, allergy, autoimmune disease, cancer immunity, transplantation immunity, etc. and, in its turn, clarify the regulatory mechanism.

(57) 要約: インテグリン接着制御分子としてのRap1の機能破綻は免疫病である炎症、アレルギー、自己免疫疾患、癌免疫、移植免疫等の病態と密接に関連していると考えられるが、Rap1によるインテグリン接着制御のメカニズムを解明することはこれらの免疫

[続葉有]

WO 2004/040302 A1



(74) 代理人: 水野 昭宣 (MIZUNO, Akinobu); 〒150-0044 東京都 渋谷区 円山町 2 2 番 1 2 ライオンズマンション 渋谷道玄坂 3 0 3 Tokyo (JP).

FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(88) 改訂された国際調査報告書の公開日: 2005 年 3 月 24 日

(15) 訂正情報:  
PCTガゼット セクションIIの No.12/2005 (2005 年 3 月 24 日)を参照

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

病の病態理解や治療法を開発することにつながる。Rap1によるインテグリン接着性制御に関与する分子として、p30が同定されてきているが、該p30はRap1と結合して、その機能を制御していることが見出された。この知見を利用することにより、p30とRap1との結合阻害剤などが開発でき、炎症、アレルギー、自己免疫疾患、癌免疫、移植免疫等の治療薬の開発、さらには制御機構の解明が可能となる。

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> G01N33/50, 33/15, 33/566, A01K67/027, A61K 31/44, 45/00,  
38/17, 48/00, A61P29/00, 35/00, 37/02, 37/06, C07K16/18,  
C12N15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> G01N33/50, 33/15, 33/566, A01K67/027, A61K 31/44, 45/00,  
38/17, 48/00, A61P29/00, 35/00, 37/02, 37/06, C07K16/18,  
C12N15/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, BIOSIS, SwissProt/PIR/GeneSeq, GenBank/EMBL/DDBJ (GENETYX)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 02-084181 A (The Institute of Physical and Chemical Research), 26 March, 1990 (26.03.90), (Family: none)	1-12
A	JP 02-231500 A (Mitsubishi Kasei Corp.), 13 September, 1990 (13.09.90), & EP 346187 A & US 5378810 A & DE 68911599 A	1-12
A X	JP 2002-530077 A (Incyte Pharmaceuticals, Inc.), 17 September, 2002 (17.09.02), SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 16; Par. Nos. [0074] to [0076] & WO 00/29574 A & EP 1131425 A	1-12 18-20, 25-27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search  
09 January, 2004 (09.01.04)

Date of mailing of the international search report  
27 January, 2004 (27.01.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/JP03/13937

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 6-135934 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD.), 17 May, 1994 (17.05.94), Par. No. [0115] (Family: none)	28-32
X	WO 98/37887 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD.), 03 September, 1998 (03.09.98), Claims & JP 10-298076 A & ZA 9801430 A & TW 415843 B & AU 9861163 A & EP 971711 A1 & CN 1111407 B & US 6197796 B1	28-32
X	EP 465913 A2 (ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD.), 15 January, 1992 (15.01.92), Page 51, lines 24 to 39 & JP 5-170742 A & CA 2045857 A & ZA 9105023 A & US 5229403 A & CN 1058396 A & AU 9179497 A & IL 98762 A & JP 6-247934 A & JP 6-263735 A & JP 10-152473 A2 & US 5260320 A & US 5348967 A & US 5492908 A	28-32
X	WO 01/056570 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD.), 09 August, 2001 (09.08.01), Page 8, 5th line from the bottom to 2nd line from the bottom & JP 2001-288088 A & AU 2001030528 A & EP 1252889 A1 & US 2003/109551 A1	28-32
X	WO 01/056568 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD.), 09 August, 2001 (09.08.01), Page 10, 3rd line from the bottom to page 11, line 6 & JP 2001-288087 A & AU 2001028861 A5 & EP 1252890 A1 & US 2003/027843 A1	28-32

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/JP03/13937**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 13-17, 21-24, 28-31  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(See extra sheet.)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions according to claims 1 to 12 relate to a screening method focusing on the interaction between human Rap1 and human p30 (RAPL).

The inventions according to claims 18 to 20 relate to a monoclonal antibody binding to human p30 (RAPL).

The inventions according to claims 25 to 27 relate to a transgenic animal with regulated mouse RAPL expression.

The invention according to claim 32 relates to a compound itself (as a substance inhibiting the binding of human Rap1 to human p30 (RAPL)).

Since there is no special technical feature common to them, these inventions do not comply with the requirement of unity of invention.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The inventions according to claims 13 to 17 relate to a substance obtained as the result of the embodiment of a screening method. However, the extent of the inventions (i.e., what specific substances can be obtained by effecting the screening method) is unknown and thus the inventions do not comply with the prescribed requirement to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

The inventions according to claims 21 to 24 relate to a polypeptide, etc. having a dominant regulatory function on a specific polypeptide in cells. However, the extent of the inventions (i.e., what substances has such a dominant regulatory function on the polypeptide in cells) is unknown and thus the inventions do not comply with the prescribed requirement to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

The inventions according to claims 28 to 31 relate to a compound inhibiting the binding of Rap1 to p30 (RAPL). However, the extent of the inventions is unknown because of a great number of alternatives and it remains unclear whether or not the compound has the binding inhibitory effect. Thus, the inventions involve the part wherein they do not comply with the prescribed requirement to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

Such being the case, no meaningful international search can be made on claims 13 to 17, 21 to 24 and 28 to 31.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> G01N33/50, 33/15, 33/566 A01K67/027 A61K31/44, 45/00, 38/17, 48/00  
A61P29/00, 35/00, 37/02, 37/06 C07K16/18 C12N15/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> G01N33/50, 33/15, 33/566 A01K67/027 A61K31/44, 45/00, 38/17, 48/00  
A61P29/00, 35/00, 37/02, 37/06 C07K16/18 C12N15/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年  
日本国公開実用新案公報 1971-2003年  
日本国登録実用新案公報 1994-2003年  
日本国実用新案登録公報 1996-2003年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, BIOSYS, JOIS, SwissProt/PIR/GeneSeq, GenBank/EMBL/DDBJ (GENETYX)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 02-084181 A(理化学研究所) 1990. 03. 26 (ファミリーなし)	1-12
A	JP 02-231500 A(三菱化成株式会社) 1990. 09. 13 & EP 346187 A & US 5378810 A & DE 68911599 A	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 01. 04

国際調査報告の発送日

27. 1. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区般が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加々美 一恵

印

2 J

9408

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A X	JP 2002-530077 A(インサイト・ファーマスーティカルズ ・インコーポレイテッド) 2002.09.17 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16 【0074】～【0076】 & WO 00/29574 A & EP 1131425 A	1-12 18-20, 25-27
X	JP 6-135934 A (石原産業株式会社) 1994.05.17 段落番号【0115】 (ファミリーなし)	28-32
X	WO 98/37887 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD.) 1998.09.03 請求の範囲 & JP 10-298076 A & ZA 9801430 A & TW 415843 B & AU 9861163 A & EP 971711 A1 & CN 1111407 B & US 6197796 B1	28-32
X	EP 465913 A2 (ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD.) 1992.01.15 第51頁第24行～第39行 & JP 5-170742 A & CA 2045857 A & ZA 9105023 A & US 5229403 A & CN 1058396 A & AU 9179497 A & IL 98762 A & JP 6-247934 A & JP 6-263735 A & JP 10-152473 A2 & US 5260320 A & US 5348967 A & US 5492908 A	28-32
X	WO 01/056570 A1 (石原産業株式会社) 2001.08.09 第8頁下から第5行～下から第2行 & JP 2001-288088 A & AU 2001030528 A & EP 1252889 A1 & US 2003/109551 A1	28-32
X	W001/056568 A1 (石原産業株式会社) 2001.08.09 第10頁下から第3行～第11頁第6行 & JP 2001-288087 A & AU 2001028861 A5 & EP 1252890 A1 & US 2003/027843 A1	28-32



## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (P C T 1 7 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☒ 請求の範囲 13-17, 21-24, 28-31 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
  
(理由については別紙参照)
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-12 は、ヒト R a p 1 とヒト p 3 0 (R A P L) の相互作用に着目したスクリーニング方法に関する発明である。

請求の範囲 18-20 は、ヒト p 3 0 (R A P L) に結合するモノクローナル抗体に関する発明である。

請求の範囲 25-27 は、マウス R A P L の発現が調節されたトランスジェニック動物に関する発明である。

請求の範囲 32 は、化合物自体 (ヒト R a p 1 とヒト p 3 0 (R A P L) の結合を阻害する物質として) である。

そしてこれらに共通する特別な技術的特徴は認められず、単一性は満たされていない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(別紙)

請求の範囲 13-17 は、スクリーニング方法を実施した結果得られる物質に関する発明であるが、スクリーニング方法を実施した際に具体的にどのような物質が得られるかの外延が不明であり、有意義なサーチが可能な程度の発明の開示がなされていない。

請求の範囲 21-24 は、特定のポリペプチドに対し細胞内で優性抑制型に機能するポリペプチド等に関する発明であるが、どのような物質が当該ポリペプチドに対し細胞内で優性抑制型に機能するかの外延が不明であり、有意義なサーチが可能な程度の発明の開示がなされていない。

請求の範囲 28-31 は、R a p 1 と p 3 0 ( R A P L ) の結合阻害を行う化合物に関する発明であるが、多数の選択肢により発明の外延が不明であるし、当該結合阻害作用を有するかが明らかにされておらず、有意義なサーチが可能な程度の発明の開示がなされていない部分を含んでいる。

よって、請求の範囲 13-17、21-24、28-31 は、有意義な国際調査ができない。